



Tersedia daring pada: <http://ejurnal.undana.ac.id/JVN>

## Uji farmakodinamik, *drug-likeness*, farmakokinetik dan interaksi senyawa aktif kayu ular (*Strychnos lucida*) sebagai inhibitor *Plasmodium falciparum* secara *in silico*

Dede Rival Novian<sup>1</sup>, Azra Zahrah Nadhirah Ikhwan<sup>2</sup>, Aji Winarso<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Anatomi, Fisiologi, Farmakologi dan Biokimia, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Nusa Cendana, 85228 Kupang, Indonesia

<sup>2</sup>Microbiology Division, Biology Research Center, Indonesian Institute of Sciences, Cibinong Science Center, Bogor, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Penyakit Hewan dan Kesmavet, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Nusa Cendana, 85228 Kupang, Indonesia

### Abstract

#### Riwayat Artikel:

Diterima:  
24 Januari 2019  
Direvisi:  
27 Januari 2019  
Disetujui:  
1 Februari 2019

#### Keywords:

Drug-likeness, Molecular docking, pfLDH, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, snakewood's active compound

#### Korespondensi :

[dede.rival.novian@gmail.com](mailto:dede.rival.novian@gmail.com)

Snakewood's active compounds have known to be potential as anti-plasmodium by the in-vitro study. However, the inhibition activity mechanism of snakewood active compounds against *Plasmodium* is not yet known. In this study, we determined the activity of snakewood's active compounds by in-silico approach. Firstly, We identified the pharmacodynamic properties of snakewood's active compounds, which are SA1, SA2, SA3, SA4, and SA5. Furthermore, drug-likeness and pharmacokinetic: absorption-distribution-metabolism-excretion (ADME) analyses were also carried out against snakewood's active compounds to determine the most potential candidate for anti-*Plasmodium falciparum* drug. Molecular docking analyses using *Plasmodium falciparum* lactate dehydrogenase (PfLDH) enzyme against the active compounds were undertaken to observe their specific interactions. The result of molecular docking based on binding energy and inhibitory constant showed that SA3 (3-ethoxyacetophenone ( $C_9H_{10}O_2$ )) active compound is the most potential inhibitor of PfLDH than others. It's caused by the binding energy and inhibitory constant of SA3 lower than the other snakewood's active compound. Therefore, SA3 can be a potential candidate for the anti-plasmodium agent.

## PENDAHULUAN

Penyakit malaria merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh protozoa genus *Plasmodium* melalui gigitan nyamuk Anopheles yang sudah terinfeksi. Jenis protozoa *Plasmodium* yang paling berbahaya dan paling sering menginfeksi penduduk di Indonesia adalah *Plasmodium falciparum* [1]. Obat malaria seperti artemisinin dapat digunakan untuk pengobatan malaria tetapi dalam dekade terakhir terjadi resistensi parasit malaria terhadap obat tersebut [2-3]. Resistensi tersebut disebabkan oleh mutasi di situs aktif target obat [4] atau melalui perubahan secara biokimia dalam reseptor obat [5]. Di dalam siklus hidup *P. falciparum*, ada enzim tertentu yang dapat bertindak sebagai target potensial untuk target antimalaria. Enzim *P. falciparum* lactase dehidrogenase (PfLDH) adalah salah satu enzim dari *P. falciparum* yang telah dipelajari secara komperhensif untuk pengembangan obat malaria baru. PfLDH berfungsi meregenerasi NAD<sup>+</sup> dalam proses glikolisis untuk menghasilkan ATP pada parasit *P. falciparum* [6-9]. Bila enzim PfLDH terhambat, maka *P. falciparum* tidak dapat melakukan fosforilasi oksidatif untuk menghasilkan ATP [10]. Selain itu, PfLDH kemungkinan juga penting untuk pertumbuhan *P. falciparum* [11].

Penelitian mengenai obat dalam industri farmasi semakin berkembang, diantaranya menggunakan pemodelan molekuler untuk mempelajari hubungan struktur dan aktivitas suatu obat [12]. Pemodelan tersebut menguji sifat farmakodinamik mencakup potensi, afinitas, kemanjuran, dan selektivitas suatu obat; dan juga menguji sifat farmakokinetik (penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas (ADME)) [13]. Pemodelan tersebut berkembang disebabkan adanya kemajuan metode spektroskopi biomolekuler seperti sinar-X, kristalografi dan resonansi magnetik nuklir (NMR), yang memungkinkan kemajuan yang pesat di bidang molekuler dan struktural. Teknik-teknik tersebut dapat memberikan informasi vital mengenai struktur makromolekul kunci suatu target obat [14]. Sehingga muncul metode *in silico* yang dapat membantu pemahaman mengenai struktur makromolekul kunci tersebut [15].

Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya ditemukan bahwa Metode *Molecular docking* (MD) dapat digunakan untuk memprediksi interaksi terbaik antara senyawa obat dengan protein *Plasmodium* sp. [16]. Metode ini mampu melakukan skrining pustaka senyawa dan melakukan kalkulasi ikatan terkuat antara senyawa bioaktif dengan protein target melalui berbagai fungsi skoring. Hal ini merupakan cara untuk

mengeksplorasi interaksi dua molekul seperti kandidat obat dengan suatu enzim target yang saling berikatan satu dengan yang lain. Molekul bioaktif atau ligan dapat berikatan pada suatu reseptor tertentu. Interaksi kompleks ligan-reseptor ini diidentifikasi oleh program *docking* dan afinitas ikatan mereka dievaluasi menggunakan simulasi energi bebas [17]. Hasil studi *docking* oleh Kaushik et al. (2015) menyebutkan bahwa resistensi *Plasmodium* sp. dapat diobati melalui interaksi molekuler dan mode pengikatan senyawa obat dengan target enzim pfLDH [PDB ID: 1CET] [18].

Upaya untuk menemukan dan mengembangkan obat, diantaranya obat anti-malaria baru di Indonesia telah dilakukan dan menunjukkan bahwa serbuk kayu ular atau bidara laut (*Strychnos lucida* R. Br., sinonim *Strychnos ligustrina*) mengandung senyawa alkaloid yang bersifat sangat aktif sebagai antimalaria [19]. Selain itu juga, Serbuk kayu bidara laut terdeteksi mengandung kelompok senyawa flavonoid, alkaloid, triterpenoid, steroid, tannin dan hidrokuinon [19]. Pada penelitian lain disebutkan bahwa kayu ular atau bidara laut memiliki beberapa senyawa yang aktif diantaranya 2,5- Dimethoxybenzyl alcohol, 2,6-dimethoxy- (CAS) 2,6-Dimethoxyphenol. 3-Methoxyacetophenone, 2,6-dimethyl-4-nitro- (CAS) 2,6-Dimethyl-4-nitrophenol, 2,6-dimethoxy-4-(2-propenyl)- (CAS) 4-Allyl-2,6-dimethoxyphenol, Acetic acid (CAS) Ethylic acid, dan 2-Methoxy-4-methylphenol [20].

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menginvestigasi efek farmakodinamik, *drug-likeness* dan farmakokinetik suatu senyawa aktif dari tanaman kayu ular secara *in-silico* terhadap enzim kunci *Plasmodium* (pfLDH) yang berpotensi lebih baik dibandingkan obat malaria artemisinin. Adapun metode pendekatan yang dilakukan pada studi ini antara lain: analisa senyawa aktif kayu ular berdasarkan Quantitative Structure-Property Relationship, (QSPR), yaitu suatu metode perbandingan hubungan karakteristik struktur senyawa aktif kayu ular untuk menentukan seberapa mirip kemampuan bioaktivitasnya berdasarkan kemiripan strukturnya [17], dan analisis *molecular docking*, untuk menentukan afinitas interaksi senyawa aktif kayu ular terhadap protein target dari enzim PfLDH. Secara *in silico*, kedua metode analisis tersebut merupakan metode sinergi yang sangat baik dilakukan untuk skrining kandidat obat anti-plasmodium untuk memerangi resistensi malaria

## MATERI DAN METODE

### Waktu, tempat dan Desain

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari - April 2019 di Laboratorium Anatomi, Fisiologi, Farmakologi dan Biokimia, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Nusa Cendana, Kupang, Nusa Tenggara timur, menggunakan desain eksperimental secara *in silico*.

### Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian *in silico* ini adalah berupa data koordinat Struktur kristal *Plasmodium falciparum* lactase dehidrogenase (pFLDH) (kode PDB: 1CET) [18], dapat diunduh dari Protein Data Bank (PDB) (<http://www.rcsb.org/pdb/>) [14]. Struktur molekul tiga dimensi (3D) senyawa aktif dari kayu ular yaitu 2,5 dimethoxybenzyl alkohol ( $C_9H_{12}O_3$ ) (SA1), 2,6-dimethoxy- (CAS) 2,6- Dimethoxyphenol ( $C_{11}H_{14}O_3$ ) (SA2), 3- ethoxyacetophenone ( $C_9H_{10}O_2$ ) (SA3), 2,6-dimethyl-4-nitro- (CAS) 2,6-dimethyl-4-nitrophenol ( $C_8H_9NO_3$ ) (SA4), dan 2-methoxy-4-methylphenol ( $C_8H_{12}O_2$ ) (SA5), serta artemisinin sebagai senyawa obat.

### Peralatan

Satu set komputer personal dengan Quad Core Processor (Intel Core I7), RAM 8 gigabyte, Graphic Card NVIDIA Ge Force GTS 9400 32 core GPU dan sistem operasi LINUX Ubuntu versi 18.04 LTS. Struktur 3D senyawa aktif kayu ular dan artemisinin dibuat menggunakan program MarvinSketch versi 6. Kemudian minimisasi energi struktur 3D senyawa aktif menggunakan software Avogadro versi 1.2. Selanjutnya uji senyawa aktif kayu ular berdasarkan Quantitative Structure-Property Relationship (QSPR) mencakup uji farma-kodinamik, *drug-likeness*, farmakokinetik secara *in silico* dengan web-based application yang terdiri dari program molsoft [21] dan ACD/I-lab [22], sedangkan interaksi senyawa aktif kayu ular dengan enzim pFLDH dilakukan secara *in silico* dengan metode *molecular docking*.

### Preparasi Senyawa Aktif dan Senyawa Obat

Struktur 3D senyawa aktif dan artemisinin dibuat dengan program MarvinSketch versi 6 untuk digunakan dalam analisis QSPR. Energi konformasi diminimisasi menggunakan MMFF94 *force field* dari program avogadro versi 1.2.

### Analisis Senyawa Aktif berdasarkan Quantitative Structure-Property Relationship, (QSPR) [17])

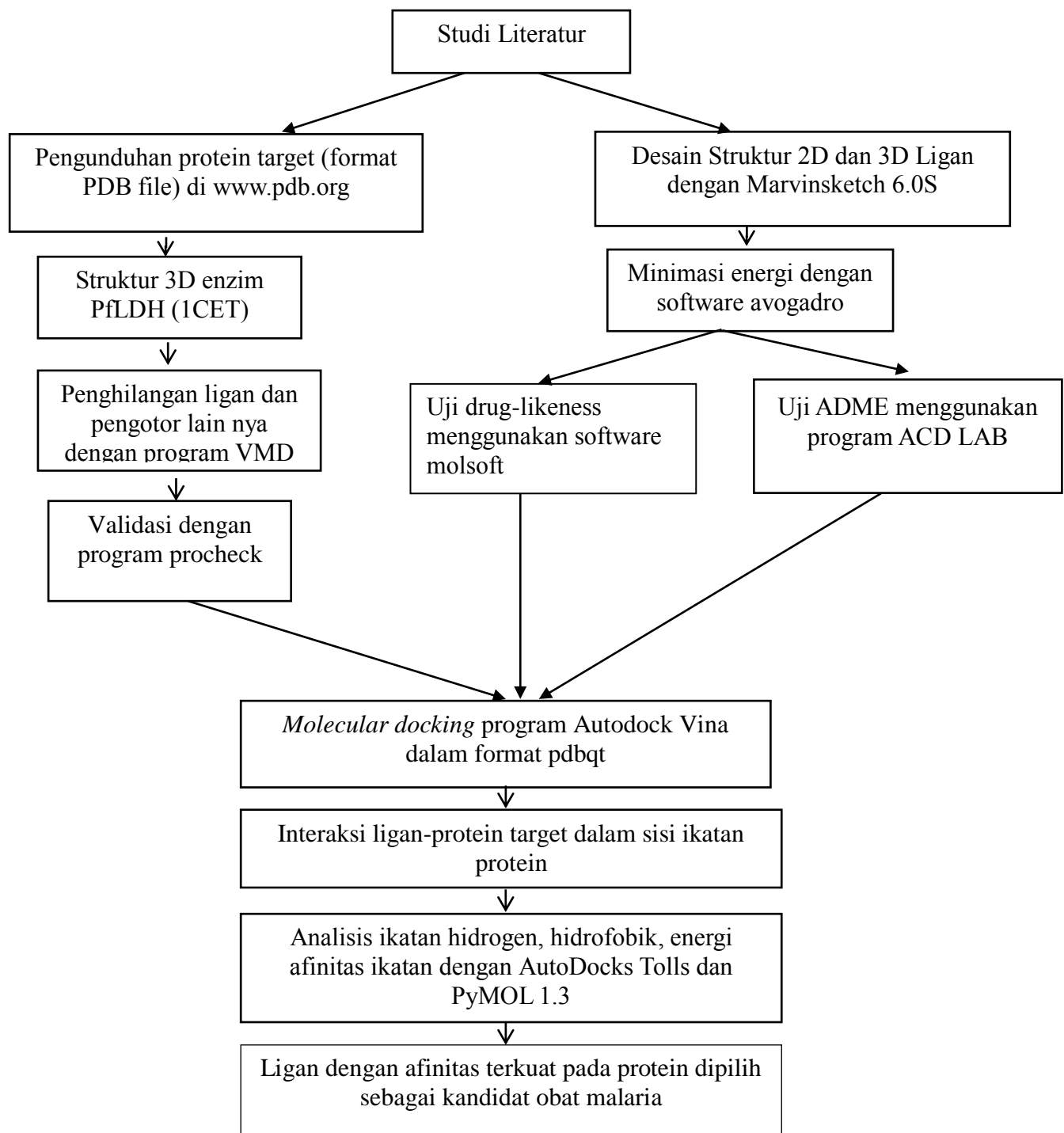
Struktur 3D senyawa aktif dari kayu ular dianalisis berdasarkan sifat farmakodinamik dan *drug-likeness* menggunakan program Molsoft Drug-Likeness [21]. Penentuan sifat-sifat farmakodinamik ini penting dalam pengembangan kandidat obat di setiap tahap mulai dari studi perancangan hingga uji pre-klinis. Selain itu, dilakukan juga pengujian sifat farmakokinetik seperti daya penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME). Identifikasi ADME pada tahap awal akan membawa senyawa menuju penapisan obat. Sifat-sifat yang tidak diinginkan pada senyawa akan menyebabkan kegagalan dalam pengembangan obat. Prediksi sifat ADME senyawa kandidat obat menggunakan program ACD/I-lab [22]. Pada penelitian ini, senyawa aktif dari kayu ular dianalisis sifat ADME berdasarkan bioavailabilitas secara oral, volume distribusi, penyerapan ke saluran pencernaan, dan evaluasi protein ikat plasma.

### Metode Molecular Docking antara Senyawa aktif dengan pFLDH

Analisis *molecular docking* dilakukan menggunakan program Autodock Vina (Vina, The Scripps Institute)[23]. Autodocks Tools digunakan untuk preparasi protein seperti pengaturan jumlah muatan elektron dan penyusunan senyawa hidrogen polar. Ligan dipreparasi memiliki sudut fleksibel. Lalu protein dan ligan disimpan dalam format pdbqt, yaitu suatu format dengan ekstensi spesifik yang menyimpan koordinat atom, muatan parsial dan tipe atom yang dikenali secara spesifik oleh program *molecular docking* Autodock Vina. Penentuan *molecular docking* spesifik antara pFLDH dan senyawa aktif menghasilkan energi ikatan yang melibatkan total energi intermolekul (kkal/mol) meliputi energi ikatan hidrogen, energi Van der Waals, energi disolvasi dan energi elektrostatik.

### Langkah - Langkah Penelitian

Struktur 2D dan 3D Senyawa aktif dari kayu ular di desain berdasarkan struktur asli nya menggunakan aplikasi MarvinSketch 6.0. Kemudian struktur 3D tersebut diturunkan energinya menggunakan MMFF94 *force field* dari program avogadro. Struktur yang telah stabil tersebut kemudian diuji *drug-likeness* menggunakan software molsoft dan juga dilakukan uji ADME menggunakan program ACD LAB. Hasil dari pengujian tersebut akan diperoleh kandidat senyawa obat (Gambar 1)



Gambar 1. Diagram alur penelitian

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil

#### Preparasi Senyawa Aktif dan Senyawa Obat

Ada lima struktur senyawa aktif 3D dari tanaman kayu ular dan satu senyawa obat artemisinin. Semua struktur senyawa aktif dan artemisinin mempunyai gugus aromatik (Gambar 3). Perbedaan kelima struktur senyawa aktif tersebut terletak pada substituen yang melekat pada cincin benzena.

#### Analisis Senyawa Aktif berdasarkan Quantitative Structure-Property Relationship, (QSPR)

Berdasarkan hasil analisis farmakodinamik senyawa aktif kayu ular dan artemisinin, diperoleh variasi sifat intrinsik yang dimiliki keenam senyawa tersebut, SA3 dan artemisinin tidak memiliki donor proton, variasi akseptor proton berada pada kisaran 1 – 5 buah, variasi bobot molekul berada pada rentang 136.09 – 282.33, rotasi ikatan senyawa aktif sebanyak 1-5 buah namun tidak ditemukan sama sekali pada senyawa artemisinin. Rentang refraktivitas molar berada di antara  $339.63 \pm 0.3$  -  $70.31 \pm 0.4$ , rentang densitas keempat senyawa berada pada  $1.077 \pm 0.06$  –  $1.24 \pm 0.1$  g/cm<sup>3</sup>, dan tegangan permukaan berada pada rentang  $33.6 \pm 3.0$  –  $50.7 \pm 3.0$  (Tabel 1).

Tabel 1. Sifat farmakodinamik senyawa aktif kayu ular

Nama molekul	Donor HB*	Akseptor HB*	Bobot molekul	Rotasi ikatan	Refraktivitas Molar (cm <sup>3</sup> )	Densitas (g/cm <sup>3</sup> )	Tegangan permukaan (dyne/cm)
SA 1	1	3	168.19	3	$46.06 \pm 0.3$	$1.111 \pm 0.06$	$37.4 \pm 3.0$
SA 2	1	3	194.23	4	$55.39 \pm 0.3$	$1.077 \pm 0.06$	$35.8 \pm 3.0$
SA 3	0	2	150.17	2	$42.95 \pm 0.3$	$1.035 \pm 0.06$	$33.6 \pm 3.0$

SA 4	1	4	167.16	1	$44.32 \pm 0.3$	$1.263 \pm 0.06$	$50.7 \pm 3.0$
SA 5	2	1	136.09	1	$39.63 \pm 0.3$	$1.078 \pm 0.06$	$37.2 \pm 3.0$
artemisinin	0	5	282.33	0	$70.31 \pm 0.4$	$1.24 \pm 0.1$	$43.5 \pm 5.0$

Hasil penentuan sifat *drug-likeness* dari kelima senyawa aktif memiliki variasi nilai antara -1,86 hingga -0,54. Nilai Log P kelima senyawa aktif berada pada rentang 1,34 – 2.76. Kelarutan keempat senyawa berada pada rentang 8125.55 – 1730.21mg/L. Nilai TPSA (Topological Polar Surface Area) kelima senyawa aktif berada pada rentang 29.46 – 69.06 (Tabel 2).

Hasil analisa farmakokinetik ADME dari kelima kandidat obat didapatkan hasil penentuan bioavailabilitas oral yang baik, kecuali SA2 dengan bioavailabilitas jelek dan SA1 dengan bioavailabilitas sedang, volume distribusi pada rentang 0.73 – 1.47 L/kg. Persentase absorpsi jejunum maksimum kelima senyawa aktif tersebut juga ditemukan mencapai 100% dengan tipe absorpsi melalui jalur transeluler. Persentase protein ikat plasma kelima senyawa pada rentang 21.77% – 86.71% (Tabel 3).

Tabel 2. Sifat *drug-likeness* senyawa aktif kayu ular dan obat parasit malaria komersil

Nama molekul	Nilai <i>Drug-likeness</i> ***	Log P*	Kelarutan (mg/L)*	TPSA***	Jumlah pusat stereo**	Penyimpangan Hukum Lipinski**
SA 1	-1.44	1.34	8125.55	38.69	0	0
SA 2	-1.29	2.58	1392.04	38.69	0	0
SA 3	-1.86	1.70	1327.97	26.3	0	0



SA 4	-0.60	1.89	1730.21	69.06	0	0
SA5	-0.54	2.76	1189.63	29.46	0	0
artemisinin	-1,30	2.60	1606.48	53.99	7	0

Tabel 3 Sifat Farmakokinetik (ADME) senyawa aktif kayu ular

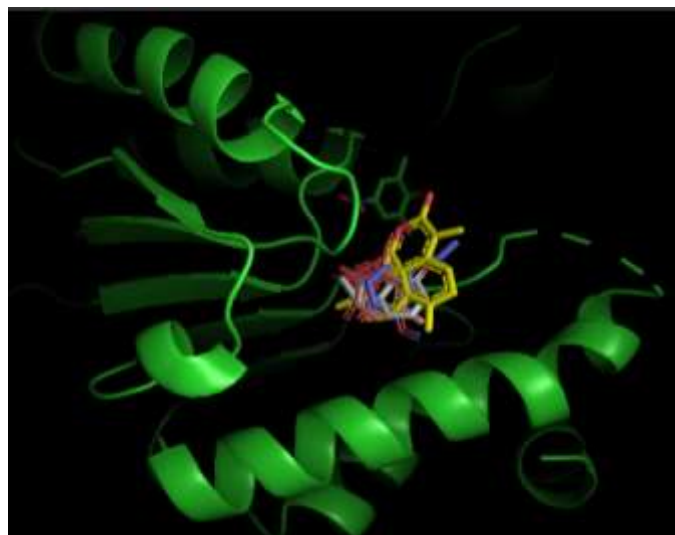
Nama molekul	Bioavailabilitas Oral	Volum e distribusi (L/kg)	% Absorbs i jejunum maksimum	Tipe absorpsi	% Prote in ikat plasma
SA 1	Sedang	1.3	100	transeluler	21.77
SA 2	Jelek	1.5	100	Transeluler	61.95
SA 3	Baik	1.52	100	Transeluler	86.71
SA 4	Baik	0.73	100	Transeluler	64.26
SA5	Baik	1.47	100	transeluler	75.26
artemisinin	Baik	1.39	100	Transeluler	82.15

### Metode Molecular Docking Senyawa Aktif Kayu Ular dengan pFLDH

Dalam menentukan interaksi senyawa aktif kayu ular, kami menggunakan analisa *molecular docking* untuk menentukan interaksi spesifik antar ligan, dalam hal ini senyawa aktif kayu ular dengan protein target PFLDH.

Berdasarkan hasil *docking* diperoleh visualisasi interaksi antara senyawa aktif SA1 (warna biru muda), SA2

(warna hijau), SA3 (warna ungu), SA4 (warna merah muda), SA5 (warna putih) dan artemisinin (kuning) yang ditunjukkan pada gambar 2. Sedangkan interaksi residu asam amino dengan senyawa aktif kayu ular ditunjukkan oleh gambar 3 dan tabel 4.

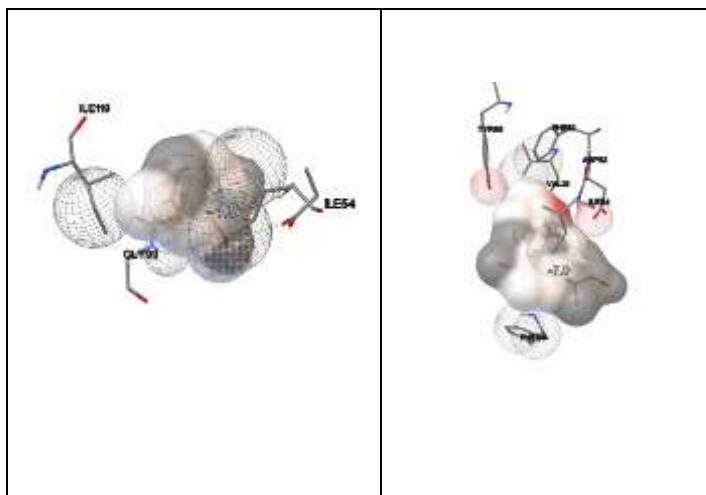


Gambar. 2. Interaksi senyawa aktif dari kayu ular dengan protein. senyawa aktif SA1 (warna biru muda), SA2 (warna hijau), SA3 (warna ungu), SA4 (warna merah muda), SA5 (warna putih) dan artemisinin (kuning)

Tabel 4 Ringkasan hasil analisa *docking*

Nama molekul	Energi ikat (kkal/mol)	Konstanta Inhibisi (M)	Residu asam amino yang terlibat dalam interaksi kompleks protein-ligan	Σ ikatan hidrogen
SA 1	-4.7	3,6 x10 <sup>-4</sup>	OILE119, PHE100, GLY99  ALA98, ILE54, GLY27, PHE52, TYR85	1
SA 2	-5,2	1,555 x 10 <sup>-4</sup>	THR97, GLY29, MET30, GLY32, ILE31	1
SA 3	-5,3	1,314 x	ILE119, ALA98,	1

		10-4	ASP53, PHE52, TYR85,	
SA 4	-4,5	5,064 x 10-4	MET199,HIS19 5, GLY196, ARG171, ALA236	2
SA5	-4.6	4,278 x 10-4	ILE119, ILE 54, ALA98 DAN GLY 99	1
artemisini n	-6,4	2,057x 10-5	TYR85, PHE52, VAL26,ASP53, ILE54, PHE100, ALA98	0



Gambar 3. Interaksi *docking* residu asam amino PfLDH dengan senyawa aktif kayu ular

## Pembahasan

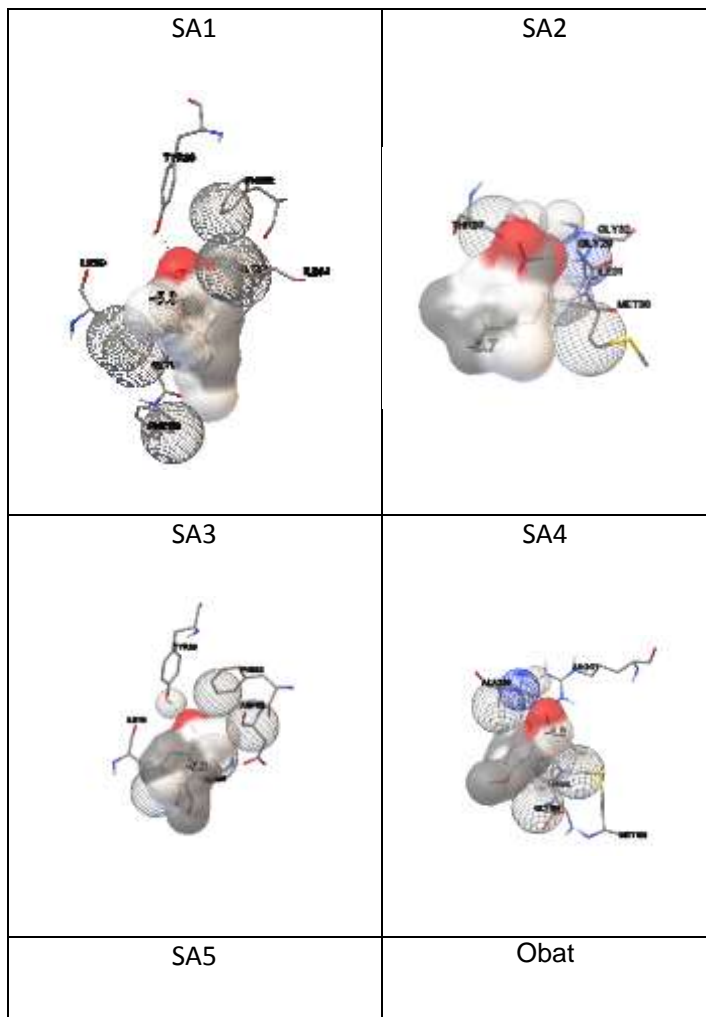
### Preparasi Senyawa Aktif dan Senyawa Obat

Preparasi struktur senyawa aktif dan obat dilakukan untuk menstabilkan struktur 3D yang baru dibuat dengan program MarvinSketch versi 6. Minimisasi dilakukan oleh program avogadro 1.2 menggunakan MMFF94 *force field*. MMFF94 *force field* baik digunakan untuk senyawa organik [25]. Struktur yang stabil akan meminimalkan energi yang terlibat dalam pengujian farmakokinetik dan farmakodinamik, di mana senyawa artemisinin digunakan se-bagai senyawa pembanding.

### Analisis Senyawa Aktif Berdasarkan Quantitative Structure–Property Relationship, (QSPR)

Efek obat dapat ditentukan oleh konsentrasi obat pada reseptor targetnya dan efek farmakodinamik dari interaksi reseptor dengan obat [26]. Uji Farmakodinamik dilakukan untuk melihat data fisikokimia dan *drug-likeness* dari suatu kandidat obat. Uji farmakodinamik yang baik harus mengikuti aturan dari lipinski [27]. Data fisikokimia farmakodinamik dari senyawa aktif dan obat artemisinin diperoleh nilai donor proton dan penerima proton memenuhi aturan Lipinski, dimana menurut aturan Lipinski maksimal lima donor proton dan sepuluh penerima proton. Kemudian bobot molekul kurang 500 dan refraksi molar berada pada rentang 30-120 [27].

Sifat *drug-likeness* keempat nilai Log P senyawa sudah baik berdasarkan koefisien partisi oktanol/air. SA4 memiliki kelarutan yang paling baik dibanding ketiga senyawa lainnya, dan senyawa SA5 memiliki



kelarutan paling rendah. Kelima senyawa tersebut memiliki nilai TPSA yang sudah baik karena memiliki nilai TPSA sesuai standar yaitu kurang dari 150 [28]. Berdasarkan hasil analisa *drug-likeness*, dapat dinyatakan bahwa kelima molekul sudah memenuhi semua kriteria Lima aturan Lipinski [27,29] dimana tidak ditemukan penyimpangan sifat *drug-likeness* pada kelima senyawa tersebut.

Pada analisa lebih lanjut, analisis farmakokinetik ditentukan melalui sifat adsorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). kandidat obat dalam tubuh manusia sangat penting dilakukan [30]. Senyawa SA1 memiliki fraksi terikat pada protein dalam plasma darah paling kecil dibandingkan dengan keempat senyawa lain. Hal ini mengindikasikan bahwa sebagian besar fraksi senyawa SA1 tidak terikat dalam protein plasma darah sehingga akan terbawa ke dalam sistem metabolisme tubuh sampai tahap ekskresi, maka tingkat obat terakumulasi dalam tubuh menjadi lebih kecil dibandingkan dengan keempat senyawa lainnya, namun SA1 memiliki bioavailabilitas yang buruk sehingga tidak bisa digunakan sebagai obat.

Sementara itu senyawa SA3 memiliki fraksi ikat protein paling kecil setelah SA5 dan memiliki bioavailabilitas yang baik. Dengan demikian, SA3 dinilai memiliki sifat ADME yang paling baik, karena memiliki tingkat resiko toksisitas paling rendah dalam tubuh.

### Metode Molecular Docking Senyawa Aktif Kayu Ular dengan pfLDH

Interaksi senyawa aktif kayu ular dan artemisinin dengan residu asam amino tertentu pfLDH distabilkan oleh suatu ikatan hidrogen. Pada interaksi SA1 dengan protein pfLDH Ikatan hidrogen terbentuk antara gugus amina dari rantai samping asam amino TYR-85 dengan molekul hidrogen dari SA1. ikatan hidrogen SA2 terbentuk dari Ikatan antara gugus amina dari rantai samping asam amino GLY-32 dengan molekul hidrogen dari SA2. Ikatan hidrogen SA3 terbentuk antara gugus amina dari rantai samping asam amino tyrosin-85 dengan molekul hidrogen dari SA3. Ikatan hidrogen SA4 terbentuk antara gugus amina dari rantai samping asam amino ALA-236 dan ARG-171 dengan molekul hidrogen dari SA4. Dan ikatan hidrogen SA5 terbentuk antara gugus amina dari rantai samping asam amino ALA-98 dengan ILE54.

Senyawa obat artemisinin hanya mengalami interaksi hidrofobik dan Van der Waals dengan residu asam amino spesifik dari pfLDH (Gambar 5). Berdasarkan hasil interaksi *docking*, dimana hasil dari nilai energi

ikat menunjukkan bahwa senyawa SA2 dan SA3 memiliki kemampuan inhibisi paling tinggi dibandingkan dengan SA1 dan SA4, namun masih lebih rendah dibandingkan dengan obat antimalaria komersil Artemisinin (Tabel 4). Berdasarkan data tabel 3, SA2 memiliki avabilitas yang jelek, sehingga hanya senyawa SA3 yang dapat dijadikan sebagai kandidat agen anti-plasmodium. Penelitian ini membutuhkan tahap uji lanjut *in vitro* maupun *in vivo* sebagai langkah validasi aktivitas senyawa SA3 dalam sel hidup.

### SIMPULAN

Senyawa Aktif kayu ular telah berhasil diuji secara *in silico*, dan senyawa SA3 memiliki sifat *drug-likeness* dan sifat ADME yang baik sebagai kandidat agen anti-plasmodium. Aktivitas spesifik SA3 menunjukkan aktivitas inhibisi terhadap protein target PfLDH, dengan Energi ikat = -5,3 kkal/mol. Dengan demikian, senyawa SA3 memiliki aktivitas inhibisi parasit malaria yang mendekati daripada obat Artemisinin, sehingga dapat dijadikan obat anti-plasmodium dengan beberapa modifikasi agar dapat memiliki aktivitas inhibisi yang sama atau lebih baik dari obat artemisinin.

### DAFTAR PUSTAKA

- [1] Elyzaar IRF, Hay SI, Baird JK. 2011. Malaria distribution, prevalence, drug resistance and control in Indonesia. *AdvParasitol.* 74: 41–175.
- [2] Gogtay NJ, Kshirsagar NA, Vaidya AB. 2006. Current challenges in drug-resistant malaria. *J Postgrad Med.* 52:241–242.
- [3] Kshirsagar NA. 2006. Malaria: Antimalarial resistance and policy ramifications and challenges. *J Postgrad Med.* 52:291–293.
- [4] Krettli AU, Adebayo JO, Krettli LG. 2009. Testing of natural products and synthetic molecules aim-ing at new antimalarials. *Curr Drug Targets.* 10:261–270.
- [5] Foley M, Tilley L 1998. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance and prospects for new agents. *Pharmacol Ther.* 79:55–87.
- [6] Egan T, Ncokazi K. 2005. Quinoline antimalarials decrease the rate of beta-hematin formation. *J In-org Biochem.* 99:1532–1539.
- [7] Read J, Wilkinson K, Tranter R, Sessions R, Brady R. 1999. Chloroquine binds in the cofactor bind-ing site of Plasmodium falciparum lactate dehydrogenase. *J Biol Chem.* 274:10213–10218.
- [8] Ncokazi KK, Egan TJ. 2005. A colorimetric high-throughput beta-hematin inhibition screening as-say



- for use in the search for antimalarial compounds. *Anal Biochem.* 338:306–319.
- [9] Menting J, Tilley L, Deady L, Ng K, Simpson R et al. 1997. The antimalarial drug, chloroquine, in-teracts with lactate dehydrogenase from *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol.* 88:215–224.
- [10] Balaban AT. 1982. Highly discriminating distance-based topological Index. *Chem Phys Lett.* 89:399-404.
- [11] Kaushik D, Paliwal D, Kumar A. 2015. 2D QSAR and Molecular docking studies of chloroquine-thiazolidinone derivatives as potential p<sub>f</sub>LDH inhibitors of *Plasmodium falciparum*. *International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences.* 2(5): 42-53
- [12] Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, Philpott, KL. 2011. Principles of early drug discovery. *Br. J. Pharmacol.* 162:1239–1249.
- [13] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. 2012. Experimental and computational ap-proaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64: 4–17.
- [14] Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, Shindyalov IN, Bourne PE. 2000. The protein data bank. *Nucleic Acids Res.* 28: 235-242.
- [15] Ferreira LG, dos Santos RN, Oliva G, Andricopulo AD. 2015. Molecular docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules.* 20: 13384-13421.
- [16] Singh IV dan Mishra S. 2018. Molecular docking Analysis of Pyrimethamine Derivatives with *Plasmodium falciparum* Dihydrofolate Reductase. *J.Bioinformation.* 14(5): 232-235.
- [17] Fatmawaty, Hanafi M, Rosmalena, Prasasty VD. 2015. Skrining in silico potensi senyawa allicin dari *allium sativum* sebagai antiplasmodium. *JKTI.* 17(2): 175-184.
- [18] Read JA, Wilkinson KW, Tranter R, Sessions RB, Brady RL. 1999. Chloroquine binds in the cofac-tor binding site of *plasmodium falciparum* lactate dehydrogenase. *J Biol Chem.* 274(15):10213-8.
- [19] Syafii W, Sari RK, Cahyaningsih U, Anisah LN. 2016. Aktivitas Antimalaria Ekstrak Kayu Bidara Laut. *J. Ilmu Teknol. Kayu Tropis.* 14:1-10.
- [20] Sadono A. 2011. Aktivitas Antioksidan dan Analisis Komposisi Senyawa Fenolik dari Pohon Bi-dara Laut (*Strychnos ligustrina*). Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- [21] Molsoft LLC, version 2019. Drug-Likeness and molecular property prediction. Molsoft L.L.C. 11199 Sorrento Valley Road, S209 San Diego CA 92121. [www.molsoft.com](http://www.molsoft.com).
- [22] ACD/Structure Elucidator, version 2018.1. 2019. Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com).
- [23] Tanchuk VY, Tanin VO, Vovk AI, Poda G. 2015. A New Scoring Function for Molecular docking Based on AutoDock and AutoDock Vina. *Curr Drug Discov Technol.*
- [24] kim S, et al. 2016. Pubchem Substance and Compound databae. *Nucleic Acid Res.* 4;44 (D1): D1202-13.
- [25] Marcus D Hanwell, Donald E Curtis, David C Lonie, Tim Vandermeersch, Eva Zurek and Geoffrey R Hutchison. 2012. “Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis plat-form” *Journal of Cheminformatics* 2012, 4:17.
- [26] Negus ST and Banks ML. 2018. Pharmacokinetic – pharmacodinamic (PKDA) Analysis with Drug Dicrimination. *Curr Top Behav Neurosci.* 39: 245-259
- [27] C.A. Lipinski. 2004. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies* 1: 337–341.(2004)
- [28] S. Shityakov, W. Neuhaus, T. Dandekar, C. Förster. 2013. Analysing molecular polar surface descriptors to predict blood-brain barrier permeation. *Int. J. Comput. Biol. Drug Des.* 6: 146-156.
- [29] C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney. 2001. Experimental and computational ap-proaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46: 3–26.
- [30] G. Borbely G, M. Huszar, A.Varga, K. Futosi, A. Mocsai. 2012. Optimization of important early ADME(T) parameters of NADPH oxidase-4 inhibitor molecules. *Med Chem.* 8: 174-181.